

ロベリア草より単離した - アミリンパルミテート の中樞神経系における薬理学的研究

著者	Anas Subarnas
号	208
発行年	1992
URL	http://hdl.handle.net/10097/15465

氏 名（本籍）	アナス スバルナス Anas Subarnas
学 位 の 種 類	博 士 （ 薬 学 ）
学 位 記 番 号	薬 博 第 2 0 8 号
学位授与年月日	平 成 5 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科専門課程	東北大学大学院薬学研究科 （博士課程）製薬化学専攻
学 位 論 文 題 目	ロベリア草より単離した β -アミリンパルミテート の中樞神経系における薬理学的研究

	(主 査)	
論 文 審 査 委 員	教授 大 泉 康 教授 佐 藤 進	
		教授 野 副 重 男

論文内容要旨

ロベリア草の葉は喘息など気管支収縮時の治療薬として用いられてきたが、ピペリジン骨格を有する多くのアルカロイドを含有することが報告されている。ロベリアアルカロイドのうち、ロベリンは主要な含有物で中枢神経系や心血管系への作用を持つ最も重要なものである。これらのアルカロイド以外には、本植物から生理活性物質が取り出されたという報告はなされていない。

ロベリア草から新しい薬理活性を有する物質を見つける目的で、ロベリア草抽出物についての薬理学的なスクリーニングを行った。新しいタイプの抗うつ薬の発見が臨床的に望まれていることから、スクリーニングは抗うつ活性を有する新しい化合物の探索に焦点を絞った。本スクリーニングでは強制水泳法を用いたが、これは抗うつ薬に極めて感受性が高いと報告されているからである。

ロベリア草の葉はメタノールで抽出し、メタノール抽出液を得た。メタノール抽出液を減圧にて濃縮し、濃縮された抽出物を用いて薬理学的なスクリーニングを行った。スクリーニングのうち、強制水泳試験においてメタノール抽出物はマウスの無動時間の減少を示し、抗うつ活性を有する可能性が示唆された。抽出物はこの抗うつ活性を指標としてシリカゲルカラムによって分画精製し、活性物として β -アミリンパルミテートを得ることができた。

中枢神経系に対する β -アミリンパルミテートの作用をミアンセリンやイミプラミンと比較検討した。 β -アミリンパルミテートは用量依存的(5,10および20mg/kg, i.p.)に強制水泳試験における無動時間の短縮を起し、ミアンセリンやイミプラミンと同様の作用を示した。また、 β -アミリンパルミテート(5,10および20mg/kg, i.p.)およびミアンセリン(5,10および20mg/kg, i.p.)は用量依存的に自発運動量の減少を起し、メタンフェタミンで誘発される自発運動の亢進に拮抗した。それに対してイミプラミン(5,10および20mg/kg, i.p.)はそれ自身で自発運動量を増加し、メタンフェタミンによって誘発される自発運動の亢進をむしろ増強した。 β -アミリンパルミテートはレセルピン誘発性の体温降下作用にはなんら影響を与えなかったが、ミアンセリン(10mg/kg, i.p.)とイミプラミン(5,10および20mg/kg, i.p.)はレセルピンの効果に拮抗した。イミプラミンと相違し、 β -アミリンパルミテートとミアンセリンはハロペリドール誘発性カタレプシー、テトラベナジン誘発性眼瞼下垂作用およびアボモルヒネ誘発性ステレオタイプ行動になんら影響を与えなかった。 β -アミリンパルミテートとイミプラミンは5-ヒドロキシトリプトファンによるヘッドツウッチ反応に影響を与えなかったが、ミアンセリン(5,10および20mg/kg, i.p.)は用量依存的にヘッドツウッチ反応を抑制した。ペントバルビタールによるナルコシスの β -アミリンパルミテート(5,10および20mg/kg, i.p.)による増強作用の程度はミアンセリン(2.5,5および10mg/kg, i.p.)の作用に比べて弱いものであった。以上

の結果より、 β -アミリンパルミテートはミアンセリンと似た薬理学的性質を持ち、ミアンセリン類似の抗うつ活性をもつ薬物であると考えられる。

次に、 β -アミリンパルミテートの強制水泳無動時間短縮作用のメカニズムについて検討を加えた。 β -アミリンパルミテート (5,10 および 20mg/kg, i.p.) はテトラベナジン (100 および 200mg/kg, i.p.) 処理をしたマウスの無動時間を増加させたが、 α -メチルパラチロシン (500mg/kg, i.p.) 処理マウスの無動時間には影響を与えなかった。 β -アミリンパルミテート (5 および 10mg/kg) は、デシプラミンと 6-ヒドロキシドーパミン (50 μ g/kg, i.c.v.) を処理したマウスの無動時間を減少させたが、ノミフェンシンと 6-ヒドロキシドーパミンを処理したマウスの無動時間に対しては影響を与えなかった。デシプラミン (15mg/kg, i.p.) によって引き起こされる無動時間の減少は、 β -アミリンパルミテートで影響は見られなかった。これらの結果より、 β -アミリンパルミテートは新しく合成されたプールからのノルエピネフリンの遊離を促進することが示唆される。そこで、マウス脳シナプトソームを用いて [3 H] ノルエピネフリンの遊離を測定すると、 β -アミリンパルミテートはその遊離を促進した。すなわち、 β -アミリンパルミテートの作用機序のひとつはノルエピネフリンの遊離促進によるものと思われる。自動運動量測定実験において、 β -アミリンパルミテートはマウス自動運動量の抑制を示し、メタンフェタミンによる自動運動量増加に拮抗した。アンフェタミンによる自動運動量の増加は非特異的ドーパミン受容体遮断薬のピモザイドやアドレナージック α_1 -受容体遮断薬のプラゾシンによって拮抗されることから、 β -アミリンパルミテートがドーパミン受容体あるいはアドレナージック α_1 -受容体の阻害効果を持つ可能性を示している。

β -アミリンパルミテートの自発運動量抑制作用のメカニズムについて、アドレナージック α_1 -アゴニストおよびアンタゴニスト、さらにドーパミナージックアゴニストを用いて検討した。 β -アミリンパルミテート (2.5 および 5.0mg/kg, i.p.) はクロニジン (0.025mg/kg, i.p.) 処理によるマウス自発運動量抑制作用を増強し、フェニレフリン (40 μ g/kg, i.c.v.) 処理によるマウス自発運動量促進に拮抗した。 β -アミリンパルミテートの抑制効果はヨヒンビン (1.5mg/kg, i.p.) によっては影響を受けなかったが、プラゾシン (0.75mg/kg, i.p.) によって増強された。ドーパミナージックアゴニストのアポモルヒン (2mg/kg, i.p.) による自発運動量亢進には β -アミリンパルミテートはほとんど影響を与えなかった。これらの結果は β -アミリンパルミテートがアドレナージック α_1 -受容体の遮断に基づいて自発運動量の抑制を現している可能性を示唆している。

一連の β -アミリンパルミテートに関する研究結果により、本化合物が現在使用されている抗うつ薬とは異なった薬理学的作用を持つ新しいタイプの抗うつ薬様薬物である可能性が示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

ロベリア草の葉にはピペリジン骨格を有するアルカロイドが含有されており、主成分であるロベリンは中枢神経系や心血管系に作用を示す。しかしながら、これらのアルカロイド以外では本植物から薬理活性物質の単離の報告は見当たらない。そこでアナス君は、ロベリア草から抗うつ活性を示す新しいタイプの薬物を見出す目的で、主として強制水泳試験を用いて薬理作用を検討した。その結果、抗うつ活性物質として β -アミリンパルミテート (β -AP) を単離することに成功した。

中枢神経系に対する β -APの作用を対照薬のミアンセリンおよびイミプラミンと詳細に比較検討を行なった。 β -APは、対照薬と同様に5mg/kg (i.p.) 以上の投与量において強制水泳試験の無動時間の短縮を起こした。また、 β -APの他の中枢作用がミアンセリンのそれとわけて類似していることを考え併せると、 β -APがミアンセリン様の抗うつ活性を持つ薬物であることが明らかとなった。次に、 β -APの抗うつ作用のメカニズムについて詳細に検討した結果、この作用が新しく合成されたノルエピネフリンのプールからの遊離促進に基づくことが明らかにされた。一方、 β -APはマウスにおいて運動抑制作用を示すが、その作用機構として α_1 アドレナリン受容体遮断作用が重要であることを明らかにした。

以上述べた β -APに関する化学的、薬理学的研究によって、この物質が現在臨床で使用されているイミプラミンやミアンセリンなどの抗うつ薬とは全く異なった化学構造を有する新しいタイプの抗うつ薬の開発のためのリード化合物として学問的に価値があることが明らかとなった。よって本論文は、博士(薬学)の学位論文として合格と認める。